



## Hipertensión pulmonar primaria en niños.

### Aspectos evolutivos y terapéuticos.

ANA L. SPILLMANN\*  
PEDRO J. VEGA  
LUIS E. ALDAY  
EDUARDO MOREYRA  
EDMUNDO GOMEZ ZANNY

Departamentos de Cardiología,  
Hospital de Niños y Hospital San Roque,  
Córdoba.

\* Para optar a Miembro Titular de la  
Sociedad Argentina de Cardiología.

Recibido para su publicación: 5/1984  
Aceptado: 8/1984

*Se presentan diez pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar primaria con la finalidad de analizar su evolución y respuesta a intervenciones terapéuticas. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 5 años 6 meses (rango: 7 meses -15 años). Seis pacientes eran de sexo femenino. El diagnóstico se efectuó por cateterismo cardíaco y cineangiocardiógrafa selectiva en ocho pacientes, por necropsia en uno y por exclusión utilizando ecocardiograma bidimensional en otro. La evolución fue desfavorable en la mayoría de los casos. Siete pacientes fallecieron en un plazo medio de un mes 25 días (rango: 1 semana-6 meses) desde que se efectuó el diagnóstico y uno fue perdido en el seguimiento. Esta sobrevida es mucho más breve que la publicada para pacientes adultos. En tres pacientes se obtuvo necropsia que demostró la forma venooclusiva de hipertensión pulmonar en dos y la forma arterial plexogénica en uno. En tres pacientes se utilizó el agente bloqueador del calcio nifedipina para reducir la hipertensión pulmonar. En una niña que aún vive no hubo respuesta y se encuentra en clase funcional IV. En dos pacientes se apreció reducción significativa de la resistencia pulmonar. Sin embargo en uno de ellos el severo deterioro de su estado persistió, falleciendo poco después. El restante paciente es la otra sobreviviente del grupo y mejoró su clase funcional con el empleo de la nifedipina, pasando de clase IV a clase II. Se concluye que la hipertensión pulmonar primaria en la edad pediátrica tiene muy mal pronóstico, con breve expectativa de vida una vez hecho el diagnóstico, y que pacientes ocasionales pueden beneficiarse con drogas vasodilatadoras como la nifedipina, por lo que ésta debe ensayarse durante el estudio hemodinámico.*

La hipertensión pulmonar primaria es una enfermedad de origen desconocido y presentación infrecuente que se caracteriza en general por un rápido curso desfavorable una vez efectuado el diagnóstico.

Recientemente se ha renovado el interés en la misma con publicaciones que han reactualizado su historia natural,<sup>1,2</sup> su respuesta a distintas drogas vasodilatadoras<sup>3-15</sup> y anticoagulantes,<sup>1</sup> la septostomía auricular<sup>16</sup> y aun el trasplante cardiopulmonar.<sup>17</sup> Sin embargo, la mayoría de estos estudios se refieren a pacientes adultos, por lo que se consideró apropiado revisar la experiencia con esta enfermedad en pacientes pediátricos examinados en los últimos años en el Hospital de Niños de Córdoba.

## MATERIAL Y METODO

Desde enero de 1974 hasta marzo de 1984 fueron examinados diez pacientes con hipertensión pulmonar primaria en el Hospital de Niños de Córdoba. La edad al efectuarse el diagnóstico osciló entre los 7 meses y los 15 años, con una media de 5 años 6 meses. Seis pacientes eran de sexo femenino. En ocho se efectuó ecocardiograma modo M y en tres éste fue complementado con eco bidimensional. En un pacientes sólo se realizó ecocardiograma bidimensional. El diagnóstico se confirmó por cateterismo cardíaco y cineangiocardiógrafa selectiva en ocho pacientes, que excluyó otras causas de hipertensión pulmonar. Este fue combinado en todos, menos un caso que tenía un foramen oval permeable y permitió explorar cavidades izquierdas. La respuesta del árbol arterial pulmonar a vasodilatadores se evaluó mediante la inhalación de oxígeno por máscara durante diez minutos en cuatro pacientes, la administración de isoproterenol en una dosis de 20 microgramos inyectada en arteria pulmonar en un paciente, y con nifedipina 10 a 20 mg administrada por vía sublingual en tres. En uno de estos pacientes la evaluación se realizó en un segundo cateterismo a los dos meses del estudio inicial, mientras estaba en tratamiento con nifedipina. Se consideró significativa toda modificación superior al 20% con relación al valor basal en las presiones en mmHg, resistencias periférica o pulmonar en unidades Wood por m<sup>2</sup>, o en el índice cardíaco en l/minuto/m<sup>2</sup>. Un paciente falleció mientras esperaba turno para el estudio hemodinámico. En él se obtuvo confirmación necrópsica, que también se logró en otros dos pacientes. En un niño que falleció a poco de ingresar y en el que no se obtuvo autorización para autopsia, el diagnóstico se efectuó clínicamente y mediante ecocardiografía modo M y bidimensional que descartaron alteraciones del corazón izquierdo y drenaje venoso anómalo pulmonar. El período de seguimiento se extendió entre una semana y 22 meses, con una media de 6 meses. La clasificación funcional en el momento del diagnóstico y al término del seguimiento se estableció de acuerdo con la clasificación de la New York Heart Association. Los pacientes con síndrome de Down e hipertensión pulmonar primaria fue-

ron excluidos de este estudio porque han sido motivo de una comunicación anterior.<sup>18</sup> También se excluyó un paciente con coartación de aorta que presentaba hipertensión pulmonar severa cuyo cateterismo descartó cortocircuitos intra o extracardíacos e insuficiencia ventricular izquierda, ante la posibilidad de que haya tenido asociada una comunicación interventricular en la infancia que hubiera evolucionado con cierre espontáneo.

## RESULTADOS

Salvo un paciente, que en la evaluación inicial estaba en clase funcional III, el resto estaba en clase IV. La disnea y fatiga fueron los síntomas más frecuentes y estuvieron presentes en todos los casos. La detención en la curva ponderal fue observada en los cinco lactantes del grupo. Cianosis y edemas se observaron en nueve y siete pacientes respectivamente. Bronquitis o neumonitis repetidas se presentaron en tres casos. Todos tenían abovedamiento precordial y latido sagital. Los hallazgos auscultatorios revelaron uniformemente reforzamiento marcado y desdoblamiento estrecho del segundo ruido en el área pulmonar. Tercer o cuarto ruidos estuvieron presentes en siete pacientes. Tres pacientes tenían un click eyectivo en el área pulmonar. En seis se auscultó un soplo eyectivo en el área pulmonar cuya intensidad varió entre 1 y 3/6, pero en la mayoría no superó los 2/6. En ocho pacientes había un soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea que aumentaba de intensidad durante la inspiración o con la compresión hepática. Cuatro de ellos presentaron además pulso hepático positivo. En dos niños se auscultó un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar. Las telerradiografías de tórax en proyecciones anteroposterior y lateral mostraron cardiomegalia severa con relación cardiorádica que osciló entre 53% y 76%, con una media de 59%. Se apreció dilatación auricular derecha, hipertrofia ventricular derecha y dilatación del tronco de la arteria pulmonar. Las ramas centrales de las arterias pulmonares estaban dilatadas y en la periferia se observó disminución de la vascularidad. En un paciente se observó derrame pleural derecho. El electrocardiograma mostró agrandamiento auricular derecho en ocho pacientes e hipertrofia ventricular



derecha en todos. El AQRS en el plano frontal varió entre  $+120^\circ$  y  $\pm 180^\circ$ , con una media de  $+143^\circ$ . En los ocho pacientes en quienes se efectuó ecocardiograma modo M se apreció dilatación del ventrículo derecho. Cuatro de ellos presentaron además movimiento paradójal del tabique. El espesor de la pared anterior del ventrículo derecho estuvo aumentado en todos. Dos pacientes tenían hipertrofia septal desproporcionada. Todos presentaron evidencias cualitativas de hipertensión pulmonar con semicierre sistólico de la válvula pulmonar y atenuación de la pendiente diastólica y ondas a. Otros hallazgos fueron prolapso de las válvulas mitral y tricúspide en un paciente y ondas A prominentes de válvula tricúspide en otro, sugiriendo reducción de la complacencia del ventrículo derecho. En un caso se observó derrame pericárdico. En los cuatro niños en los que se obtuvo eco 2D se demostró dilatación de cavidades derechas y arteria pulmonar y se excluyeron alteraciones anatómicas del corazón izquierdo, identificándose la desembocadura normal de las venas pulmonares en la aurícula izquierda.

#### HALLAZGOS HEMODINÁMICOS (Tabla 1)

La presión sistólica de arteria pulmonar varió entre 80 y 124 mmHg (media 98 mmHg), la presión diastólica entre 30 y 70 mmHg (media

49 mmHg), y la presión media entre 54 y 87 mmHg (media 69 mmHg). En tres pacientes la presión de arteria pulmonar fue similar a la presión sistémica y en uno la excedió. En los cuatro pacientes en quienes se logró obtener una presión adecuada del capilar pulmonar ésta fue normal, oscilando entre 7 y 12 mmHg (media 9,5). El índice cardíaco se obtuvo en 7 pacientes y varió entre 2,0 y 6,1 l/min/m<sup>2</sup> (media 3,3). En cinco fue inferior a 3,2. Los dos pacientes que presentaron índices mayores tenían insaturación sistémica por cortocircuitos de derecha a izquierda intrapulmonares. La resistencia pulmonar varió entre 11,1 y 40u (media 24,5u). Los estudios cineangiográficos de ventrículo izquierdo descartaron cardiopatías asociadas. En dos niños la contractilidad estaba reducida. En dos pacientes se efectuaron angiografías desde ventrículo derecho que mostraron dilatación e hipertrofia. La arteria pulmonar y sus ramas estaban dilatadas y se apreció imagen de árbol de invierno con reducción de la arborización periférica. En los demás pacientes se efectuaron angiografías segmentarias a mano por el riesgo que implica la inyección a presión de material de contraste en estos enfermos.

#### RESPUESTA A VASODILATADORES (Tabla 2)

La inhalación de oxígeno al 100% por 10 mi-

Tabla 1

Paciente	Edad	Sexo	Presión (mmHg)			Resistencia (u/m <sup>2</sup> )		Índice cardíaco
			Arteria pulmonar	Aorta	Capilar pulmonar	Pulmonar	Sistémica	
1	7,9 a	F	95/50 (70)	120/80 (90)	7	21	26	3,2
2	7,3 a	F	99/54 (71)	120/99 (102)	8	28,4	37,2	2,5
3	13 a	F	82/40 (56)	112/85 (96)	—	17,5	28,4	3,2
4	10 m	M	95/70 (80)	105/70 (82)	—	40	41	2,0
5	11 a	F	80/40 (54)	120/68 (87)	—	—	—	—
6	7 m	F	110/30 (66)	—	12	16	—	4,0
7	12 m	F	100/47 (68)	90/40 (63)	11	11,1	8,5	6,1
8	9 m	M	124/65 (87)	102/65 (82)	—	25,6	21,2	3,4

Tabla 2

Paciente	Presión (mmHg)		Resistencia (u/m <sup>2</sup> )		Índice cardíaco
	Arteria pulmonar	Aorta	Pulmonar	Sistémica	
2					
1º Cateterismo	99/54 (71)	120/99 (102)	28,4	37,2	2,5
2º Cateterismo (Nifedipina 10 mg cada 8 horas)	80/36 (52)	151/102 (121)	16,2	36,8	3,2
Post Nifedipina 20 mg SL	62/33 (45)	125/75 (98)	13,1	27,7	3,4
3					
Basal	82/40 (56)	112/85 (96)	17,5	28,4	3,2
Post Nifedipina 20 mg SL	75/35 (53)	107/80 (94)	20,8	34,4	2,5
8					
Basal	115/60 (82)	102/65 (82)	24	24	3,4
Post Nifedipina 10 mg SL	108/46 (70)	95/50 (75)	16,2	17,4	4,3

nutos se utilizó en cuatro pacientes. En sólo uno se obtuvo reducción de la presión de arteria pulmonar de 100/47 mmHg y media de 68 mmHg a 80/28 mmHg y media de 50 mmHg. Se utilizó isoproterenol en un paciente, sin mejoría alguna. En tres pacientes se empleó nifedipina como agente vasodilatador. En uno de ellos (paciente 3) no se apreciaron cambios significativos. En un lactante investigado poco después de su ingreso con insuficiencia cardíaca severa (paciente 8) se apreció aumento significativo del índice cardíaco (+26%) y disminución también significativa de las resistencias pulmonar y sistémica (-32% y -27% respectivamente), sin modificaciones importantes de la presión de arteria pulmonar. No obstante, no hubo mejoría clínica, falleciendo al día siguiente del estudio. En una paciente que había sido investigada poco antes y que se deterioró francamente a pesar del tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca (paciente 2) se utilizó la nifedipina en forma empírica asociada al tratamiento con digital y diuréticos, obteniéndose marcada mejoría clínica. El estudio hemodinámico repetido a los dos meses mostró reducción significativa de la presión de arteria pulmonar (-26%) y de la resistencia

pulmonar (-42%), así como un aumento del índice cardíaco (+28%). La administración de nifedipina durante el cateterismo produjo también una disminución ulterior de la presión y resistencia pulmonar (-13 y -19 respectivamente) y ligero aumento del índice cardíaco (+6%), pero estos cambios no fueron significativos.

#### EVOLUCION

La evolución fue desfavorable en la mayoría de los pacientes. Siete de ellos fallecieron y uno fue perdido en el seguimiento, por lo que también se lo consideró fallecido. El término medio desde que transcurrió el diagnóstico hasta la fecha de la muerte fue de 1 mes y 25 días (rango 1 semana a 6 meses). Los ocho pacientes fallecidos tuvieron inicialmente capacidad funcional grado IV, con excepción de uno, que era grado III. De los dos pacientes que aún viven hay uno que se encuentra en clase funcional II y el otro está en clase IV. La niña que actualmente se encuentra en clase II en su primera evaluación estaba en clase IV y es la que respondió favorablemente a la administración de nifedipina.

En los tres pacientes en que se obtuvo necrop-



sia se encontraron las alteraciones cardíacas propias de la hipertensión pulmonar sostenida, como hipertrofia ventricular derecha, dilatación e hipertrofia de aurícula derecha y dilatación marcada del tronco de la arteria pulmonar y sus ramas principales. Microscópicamente en dos pacientes se encontró que el tipo de hipertensión pulmonar correspondía a la forma venooclusiva y en el restante al tipo arterial plexogénico.

## DISCUSION

Si bien se han propuesto diversas teorías sobre el origen de la hipertensión pulmonar primaria, su etiología sigue siendo desconocida. Tres tipos de alteraciones anatómicas se han encontrado en pacientes con el cuadro clínico de hipertensión pulmonar primaria.<sup>19-21</sup> La primera es la arteriopatía pulmonar plexogénica, que se caracteriza por presentar lesiones a nivel de las arterias musculares y arteriolas pulmonares, muy similares a las de la enfermedad vascular pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas con cortocircuito de izquierda a derecha. El segundo tipo de alteración descrito es el tromboembolismo recurrente, en el que hay obstrucciones orgánicas de las arterias musculares pequeñas y arteriolas pulmonares con hipertrofia secundaria de la túnica media. La tercera variedad corresponde a la enfermedad venooclusiva pulmonar, en la que se producen obstrucciones trombóticas de las venas pulmonares pequeñas y vénulas que sufren arterialización secundaria y la consiguiente repercusión en el árbol arterial pulmonar. Sin embargo hay quienes consideran que esta entidad es diferenciable y que no debiera ser incluida en la forma primitiva.<sup>22,23</sup> En este trabajo no se intentó separar las variedades plexogénica y venooclusiva, dado que el cuadro clínico es muy similar, de acuerdo con otros criterios.<sup>21,24</sup> La forma tromboembólica, en cambio, no se ve en niños.<sup>19</sup> La forma plexogénica es la alteración que ocurre con más frecuencia y es la que en realidad mejor representa a la hipertensión pulmonar primaria.<sup>19,25</sup> Se considera que en estos casos el mecanismo inicial sería una vasoconstricción que posteriormente, al actuar en forma sostenida, produciría hipertrofia de la túnica media, fibrosis de la íntima y en su grado más avanzado las lesiones plexiformes.<sup>19</sup> La evolución de estos

pacientes es desfavorable en la gran mayoría de los casos, produciéndose la muerte entre los tres y cinco años de efectuado el diagnóstico.<sup>24,26</sup> Sin embargo, existen casos excepcionales de largas sobrevividas y aun pacientes en los que ha ocurrido una involución espontánea.<sup>27-29</sup>

En nuestra serie también se comprobó la evolución desfavorable con siete pacientes fallecidos y uno perdido en el seguimiento, también considerado fallecido. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el momento de la muerte fue muy breve, con una media de 1 mes y 25 días. Este lapso es muy inferior al que se encuentra en las series de pacientes adultos. De los dos pacientes que sobreviven hay uno que se encuentra en clase II y el otro en clase IV. La primera es la única paciente que mejoró su clase funcional, pasando de clase IV a clase II después de ser tratada con nifedipina.

Se han propuesto diversas drogas vasodilatadoras para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria basándose en la presencia de un factor funcional vasoconstrictor.<sup>3-15</sup> Estas han sido clasificadas según su mecanismo de acción en cuatro grupos: agonistas betaadrenérgicos (isoproterenol), bloqueadores alfaadrenérgicos (fentolamina), antagonistas del calcio (nifedipina) y vasodilatadores arteriulares por acción directa sobre el músculo liso (diazóxido, hidralazina, prostaciclina).<sup>15</sup> A estos grupos podemos agregar el captopril, que inhibe la enzima convertidora de la angiotensina, pero los resultados publicados han sido contradictorios.<sup>14,30,31</sup> Sin embargo, no todos los pacientes responden a los vasodilatadores, por lo que es deseable que la evaluación inicial sea efectuada en el laboratorio de hemodinamia. En nuestra serie se empleó oxígeno en cuatro pacientes, que también ha sido propuesto para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria,<sup>32</sup> e isoproterenol en uno, respectivamente, sin obtener respuesta favorable. En dos pacientes utilizamos nifedipina en forma aguda, en uno con resultado negativo y en el otro, un lactante con insuficiencia cardíaca refractaria, a pesar de que se obtuvo mejoría hemodinámica en el laboratorio, no se logró alterar el curso clínico, produciéndose la muerte un día después. En una niña, debido al marcado deterioro de su estado, nos vimos obli-

gados a emplear la nifedipina en forma empírica, con lo que se obtuvo una marcada mejoría clínica que guardó correlación con los datos hemodinámicos obtenidos en un nuevo cateterismo. Durante este estudio la administración de la droga también produjo una reducción de la presión de la arteria pulmonar, pero ésta no fue significativa. Esta paciente continúa en tratamiento con nifedipina, y ha pasado de clase funcional IV a clase funcional II. Lamentablemente en esta niña no pudimos efectuar la evaluación aguda inicial. Se podría sugerir que tal vez la administración crónica pudiera ser eficaz aun cuando no se aprecie mejoría con el tratamiento durante el estudio hemodinámico. No obstante pensamos que en nuestra enferma la rápida mejoría apreciada al iniciar el tratamiento indica que el efecto terapéutico favorable de la nifedipina ocurrió precozmente.

Puesto que ninguna de estas drogas tiene efecto selectivo, ya que actúan tanto sobre la vasculatura periférica como sobre la pulmonar, una disminución mayor de la resistencia sistémica sin la correspondiente reducción de la resistencia pulmonar puede producir graves efectos adversos, incluso la muerte.<sup>33, 34</sup> Recientemente se ha sugerido que la nifedipina podría tener un efecto más selectivo sobre la circulación pulmonar, puesto que reduciría la resistencia pulmonar en mayor proporción que la sistémica.<sup>35, 36</sup> De todos modos es conveniente evaluar la respuesta a la administración aguda de los vasodilatadores para establecer si ocurre o no reducción de la resistencia pulmonar y de qué manera se afecta la circulación sistémica. Así se podría seleccionar aquellos pacientes en los que se pueden administrar drogas vasodilatadoras en forma crónica. En dos de los tres pacientes de nuestra serie en los que se obtuvo necropsia, la forma anatómica correspondía al tipo venooclusivo y en el restante se apreció el tipo arterial plexiforme. Es probable que la forma venooclusiva no responda a los vasodilatadores, dado su diferente patogenia con respecto a la plexogénica. Esto podría explicar por qué algunos pacientes mejoran y otros no. Puede ocurrir, no obstante, que la falta de respuesta se deba a que las lesiones sean ya muy avanzadas y que el factor funcional ya no juega ningún papel. Puesto que la biopsia

de pulmón en estos pacientes es muy riesgosa y hay aún quienes la contraindican,<sup>24</sup> no podemos por ahora obtener una respuesta adecuada a estos interrogantes.

#### IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDHOOD

*Ten pediatric patients with primary pulmonary hypertension are reported in order to analyze their clinical course and response to therapeutical interventions. The mean age at diagnosis was 5 years 6 months (range 7 months-15 years). Six patients were female. Diagnosis was made by cardiac catheterization and selective cineangiography in eight patients, by necropsy in one, and excluding other diseases by means of 2-D echocardiography in other. The clinical course was bad in the majority of the patients. Seven children died in a mean period of one month 25 days (range 1 week-6 months) since diagnosis was made and one was lost to follow-up. The survival time in this series is much shorter than the reported for adult cases. Necropsy was obtained in three cases. In two of them the venooclusive form of pulmonary hypertension was found and in the other the arterial plexogenic. In three patients the calcium channel blocker nifedipine was tried to reduce the pulmonary hypertension. In one of the surviving patients, a girl who is in functional class 4, no response was obtained. Two patients had significant decreases of the pulmonary resistance. In one of them, however, there was no improvement in his serious condition dying shortly after. The remaining patient is the other girl of the group still alive and the only one who improved her functional class while being on nifedipine. It is concluded that primary pulmonary hypertension in children carries very bad prognosis with a brief life expectancy once the diagnosis is made. Occasional patients may benefit with vasodilating agents like nifedipine. Therefore, this drug should be given a trial during the hemodynamic study.*



## BIBLIOGRAFIA

1. Fuster V, Giuliani ER, Brandenburg RO et al: The natural history of idiopathic pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 47: 422, 1981.
2. Montanes P, Oakley CM: Natural history of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 45: 343, 1981.
3. Shettigar UR, Hultgren HN, Specter M et al: Primary pulmonary hypertension: favorable effect of isoproterenol. *N Engl J Med* 295: 1414, 1976.
4. Daoud FS, Reeves JT, Kelly DB: Isoproterenol as a potential pulmonary vasodilator in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 42: 817, 1978.
5. Wang SWS, Pohl JEF, Rowlands DJ et al: Diazoxide in treatment of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 40: 572, 1978.
6. Ruskin JN, Hutter AM: Primary pulmonary hypertension treated with oral phentolamine. *Ann Intern Med* 90: 772, 1979.
7. Watkins WD, Peterson MB, Crone RK et al: Prostacyclin and prostaglandin E for severe idiopathic pulmonary artery hypertension. *Lancet* 1: 1083, 1980.
8. Rubin LJ, Peter RH: Oral hydralazine therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 302: 69, 1980.
9. Klinke WP, Gilbert JAL: Diazoxide in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 302: 91, 1980.
10. Camerini F, Alberti E, Klugmann S et al: Primary pulmonary hypertension: effects of nifedipine. *Br Heart J* 44: 352, 1980.
11. Lupi-Herrera E, Bialostozky D, Sobrino A: The role of isoproterenol in pulmonary artery hypertension of unknown etiology (primary) acute and long-term evaluation. *Chest* 79: 292, 1981.
12. Lupi-Herrera E, Sandoval J, Seoane M et al: The role of hydralazine therapy for pulmonary hypertension of unknown cause. *Circulation* 65: 645, 1982.
13. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT et al: Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 66: 334, 1982.
14. Ikram H, Maslowski AH, Nicholls MG et al: Hemodynamic and hormonal effects of captopril in primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 48: 541, 1982.
15. Young TE, Lundquist LJ, Chesler E et al: Comparative effects of nifedipine. *Am J Cardiol* 51: 195, 1983.
16. Rich S, Lam W: Atrial septostomy as palliative therapy for refractory primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 51: 1560, 1983.
17. Reitz BA, Walimork JL, Hunt SA et al: Heart lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 306: 557, 1982.
18. Vega P, Alday LE, Moreyra E: Hipertensión pulmonar primaria en el síndrome de Down. XVII Congreso de la Cardiología Argentina, Villa Giardino, Córdoba, 1979.
19. Wagenvoort CA, Wagenvoort N: Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels. *Circulation* 42: 1163, 1970.
20. Hatano S, Strasser T (eds): Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO Meeting. WHO, Ginebra, 1975.
21. Edwards WD, Edwards JE: Clinical primary pulmonary hypertension: three pathologic types. *Circulation* 56: 884, 1977.
22. Heath D, Segel N, Bishop J: Pulmonary veno-occlusive disease. *Circulation* 34: 242, 1966.
23. Fishman AP: Unexplained pulmonary hypertension. *Circulation* (Editorial) 65: 651, 1982.
24. Gatewood RP, Yu PN: Primary pulmonary hypertension. In Yu PN, Goodwin JF: *Progress in Cardiology*, p 8. Lea and Febiger, Philadelphia, 1979.
25. Haworth S: Primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* (Editorial) 49: 517, 1983.
26. Reeves JT: Hope in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* (Editorial) 302: 112, 1980.
27. Suárez LD, Sciandro EE, Llera JJ et al: Long-term follow-up in primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 41: 702, 1979.
28. Bourdillon PDV, Oakley CM: Regression of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 38: 264, 1976.
29. Fujii A, Rabinovitch M, Matthews EC: A case of spontaneous resolution of idiopathic pulmonary hypertension. *Br Heart J* 46: 574, 1981.
30. Rich S, Martínez J, Lam W et al: Captopril as treatment for patients with pulmonary hypertension. Problem of variability in assessing chronic drug treatment. *Br Heart J* 48: 272, 1982.
31. Leier CV, Bambach D, Nelson S et al: Captopril in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 67: 155, 1983.
32. Storstein O et al: Primary pulmonary hypertension with emphasis on its etiology and treatment. *Acta Med Scand* 179: 197, 1966.
33. Rubino JM, Schroeder JS: Diazoxide in treatment of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 42: 362, 1979.
34. Packer M, Greeberg B, Massie B et al: Deleterious effects of hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 306: 1326, 1982.
35. Rich S, Ganz R, Levy PS: Comparative actions of hydralazine, nifedipine and amrinone in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 52: 1104, 1983.
36. Douglas JS, Jr: Hemodynamic effects of nifedipine in primary pulmonary hypertension. *JACC* 2: 174, 1983.